

ВВЕДЕНИЕ РЫБЬЕГО ЖИРА БЕРЕМЕННЫМ КРЫСАМ НА ФОНЕ СТРЕССА ПРЕДОТВРАЩАЕТ НАРУШЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ И ДЕЙСТВИЯ ОКСИДА АЗОТА У ПОТОМСТВА

ПАВЛЮКЕВИЧ А.Н.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №4. – С. 27-37.

THE ADMINISTRATION OF FISH OIL TO PREGNANT RATS AGAINST THE BACKGROUND OF STRESS PREVENTS THE DISORDERS OF NITRIC OXIDE FORMATION AND ACTION IN OFFSPRING

PAULIUKEVICH A.N.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(4):27-37.

Резюме.

Цель – оценить возможность предупреждения нарушений функционирования системы образования и действия оксида азота (NO) у пренатально стрессированных крыс с помощью рыбьего жира, вводимого их матерям во время беременности на фоне стресса.

Материал и методы. Из беспородных беременных крыс массой 180-220 г сформировали равночисленные группы (n=10): «Контроль беременные», «Стресс беременные», «Контроль беременные+рыбий жир», «Стресс беременные+рыбий жир». Стресс воспроизводили путем воздействия стрессоров в различные дни беременности: голодания в течение суток, контакта с экскрементами кошек в течение суток и 20-минутной иммобилизации в воде ($t^{\circ}=23\pm 2$). Крысам групп «Контроль беременные+рыбий жир» и «Стресс беременные+рыбий жир» внутривенно ежедневно вводили 0,1 мл рыбьего жира (Биосола, Литва) из расчета 60 мг/кг эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот; крысам групп «Контроль беременные» и «Стресс беременные» – эквивалентный объем крахмального клейстера (0,1 мл). У 3-месячного потомства (n=181) неинвазивным способом измеряли систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление (САД, ДАД, СрАД, соответственно); в сыворотке крови методом ИФА определяли концентрацию эндотелиальной и индуцибельной изоформ NO-синтазы (eNOS и iNOS, соответственно), циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), асимметричного диметиларгинина (ADMA); спектрофотометрически в сыворотке крови определяли содержание нитратов/нитритов ($\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$), диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА), супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы.

Результаты. Рыбий жир, вводимый беременным крысам на фоне стресса, способствовал повышению сниженного, по сравнению с контрольными самками, содержания eNOS, цГМФ, СОД, каталазы, $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ (на 10,7%, 48,3%, 62,6%, 31,3%, 91,7% соответственно); снижению повышенной концентрации iNOS, ADMA, ДК, МДА (на 21,8%, 37,4%, 61,2%, 75,9% соответственно) в сыворотке крови потомства-самцов. У самок-потомства крыс группы «Стресс беременные+рыбий жир» в сыворотке крови обнаружено снижение повышенного, по сравнению с таковыми у контрольных самок, содержания iNOS, ДК, МДА (на 25,8%, в 2,6 и 4,9 раза соответственно) на фоне повышения сниженной концентрации $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$, СОД (на 84,6%, 52% соответственно). Введение рыбьего жира беременным самкам на фоне стресса предупреждало повышение САД, ДАД, СрАД у потомства.

Заключение. Введение рыбьего жира крысам во время беременности на фоне хронического стресса предотвращает нарушение продукции и действия NO у потомства.

Ключевые слова: *рыбий жир, пренатальный стресс, оксид азота, NO-синтаза, асимметричный диметиларгинин, нитраты / нитриты, диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, супероксиддисмутаза, каталаза, циклический гуанозинмонофосфат.*

Abstract.

Objectives. To assess the possibility to prevent the disturbances of nitric oxide (NO) formation and action system in prenatally stressed rats with the help of fish oil administered to their mothers during pregnancy against the background of stress.

Material and methods. Outbred pregnant rats weighing 180-220 g were divided into equal groups (n=10): «Pregnant control», «Pregnant stress», «Pregnant control + fish oil», «Pregnant stress+fish oil». Stress was reproduced by exposure to stressors on different days of pregnancy: food deprivation during one day, contact with cats' feces during one day, and immobilization in water (20 minutes, $t^{\circ}=23\pm 2$). Rats of the groups «Pregnant control + fish oil» and «Pregnant stress + fish oil» received 0.1 ml of fish oil (Biosola, Lithuania) as a gavage at a daily dose of 60 mg/kg of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids; rats of groups «Pregnant control» and «Pregnant stress» received an equivalent volume of starch solution (0.1 ml). In 3-month-old offspring (n=181), systolic, diastolic, and mean arterial pressure (SBP, DBP, MAP, respectively) were measured noninvasively; the concentration of endothelial and inducible isoforms of NO-synthase (eNOS and iNOS, respectively), cyclic guanosine monophosphate (cGMP), asymmetric dimethylarginine (ADMA) was determined in blood serum by ELISA; the content of nitrates/nitrites ($\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$), diene conjugates (DC), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) and catalase was determined spectrophotometrically in blood serum.

Results. Fish oil which was administered to pregnant rats under stress led to the increase of reduced compared with control males content of eNOS, cGMP, SOD, catalase, $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ (by 10.7%, 48.3%, 62.6%, 31.3%, 91.7%, respectively); the decrease of increased concentration of iNOS, ADMA, DC, MDA (by 21.8%, 37.4%, 61.2%, 75.9%, respectively) in the blood serum of male offspring. In female offspring of group «Pregnant stress + fish oil» the decrease of increased content of iNOS, DC, MDA (by 25.8%, 2.6 and 4.9 times, respectively) with the increase of reduced concentration of $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$, SOD (by 84.6%, 52%, respectively) were determined in the blood serum. The introduction of fish oil to pregnant rats against the background of stress prevented SBP, DBP, and MAP increasing in the offspring.

Conclusions. The administration of fish oil to rats during pregnancy under chronic stress prevents the impairment of NO production and action in the offspring.

Key words: fish oil, prenatal stress, nitric oxide, NO-synthase, asymmetric dimethylarginine, nitrates/nitrites, diene conjugates, malondialdehyde, superoxide dismutase, catalase, cyclic guanosine monophosphate.

Известно, что монооксид азота (NO) выполняет ряд важных функций в регуляции работы сердечно-сосудистой системы: вызывает вазодилатацию, подавляет воспаление, обеспечивает атромбогенные свойства эндотелия, регулирует апоптоз клеток, стимулирует ангиогенез [1, 2]. Нарушение синтеза и/или действия оксида азота является одним из ключевых звеньев патогенеза артериальной гипертензии, сахарного диабета, атеросклероза, ожирения, метаболического синдрома и др. [3]. Ранее нами было выявлено, что система продукции оксида азота является одной из «мишеней» для стрессоров, действующих в пренатальном периоде [4]. Поскольку негативные изменения в функционировании системы продукции NO имеют серьезные последствия для организма, актуальным является поиск способов предупреждения развития дисфункции этой системы, если потенциально стресс во время беременности не предотвратим. Известно, что рыбий жир, содержащий омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и витамин D, оказывает положительное влияние на работу сердечно-сосудистой системы, в том числе у потомства при употреблении рыбье-

го жира их беременными матерями [5].

Цель – оценить возможность предупреждения нарушений функционирования системы образования и действия оксида азота у пренатально стрессированных крыс с помощью рыбьего жира, вводимого их матерям во время беременности на фоне стресса.

Материал и методы

Экспериментальные исследования были выполнены на базе НИЛ учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» в соответствии с рекомендациями Конвенции Совета Европы по охране позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях, Директивой Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 о защите животных, используемых для научных целей, ТКП 125-2008. Протокол исследования одобрен комитетом по биоэтике и гуманному обращению с лабораторными животными учреждения образования «Витебский государственный

ордена Дружбы народов медицинский университет». Для получения потомства были отобраны и высажены в клетки в соотношении 1:1 по 40 4-месячных самок и самцов беспородных белых крыс, находящихся в стандартных условиях вивария и получающих стандартный рацион. После наступления беременности, которая подтверждалась фактом обнаружения сперматозоидов во влагалищном мазке самки, самцы были отсажены. Из самок методом случайного выбора сформировали равночисленные, по 10 голов, группы: 1 – «Контроль беременные», 2 – «Стресс беременные», 3 – «Контроль беременные+рыбий жир», 4 – «Стресс беременные+рыбий жир». Крысам групп «Контроль беременные+рыбий жир» и «Стресс беременные+рыбий жир» внутрижелудочно с помощью зонда вводили 0,1 мл рыбьего жира (из расчета 60 мг/кг/сут эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот (ЭПК и ДГК, соответственно), изготовитель ЗАО «Биосола», Литва) в течение всей беременности. Крысам групп «Контроль беременные» и «Стресс беременные» внутрижелудочно с помощью зонда вводили эквивалентный объем крахмального клейстера (0,1 мл). Для моделирования стресса во 2-й, 9-й и 16-й дни беременности крыс лишали пищи в течение суток, обеспечивая свободный доступ к воде; в 4-й и 11-й дни их фиксировали в вертикальном положении в пластиковом пенале, заполненном водой ($t=23\pm 2^\circ\text{C}$), до уровня шеи, в течение 20-ти минут; в 6-й и 13-й дни беременности имитировали присутствие хищника (контакт с экскрементами кошек в течение суток) [4].

У предварительно адаптированного в течение 2 недель 3-месячного потомства ($n=181$, в том числе потомство «Контроль» самцы – 20 голов, потомство «Контроль» самки – 20 голов, потомство «Контроль+рыбий жир» самцы – 20 голов, потомство «Контроль+рыбий жир» самки – 20 голов, потомство «Стресс» самцы – 20 голов, потомство «Стресс» самки – 20 голов, потомство «Стресс+рыбий жир» самцы – 31 голова, потомство «Стресс+рыбий жир» самки – 30 голов) неинвазивным методом с использованием датчика-манжетки (NIBP, Panlab), располагавшегося в проекции хвостовой артерии, измеряли частоту сердечных сокращений (ЧСС), систолическое (САД) и диастолическое (ДАД), а также среднее артериальное давление (СрАД) [4].

Для забора образцов сыворотки крови 3-месячное потомство наркотизировали нембуталом (60 мг/кг, внутривенно) и декапиту-

ровали, собирая кровь в пробирку. В сыворотке крови определяли концентрацию $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ методом, основанным на восстановлении нитратов до нитритов цинковой пылью в щелочной среде в присутствии аммиачного комплекса сульфата меди, с последующим фотометрическим (спектрофлуориметр СМ 2203, ЗАО «Спектроскопия, Оптика и Лазеры – Авангардные Разработки», Республика Беларусь) определением нитрит-ионов с помощью реакции Грисса при длине волны 520 нм [6]. Спектрофотометрически в сыворотке крови определяли концентрацию диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) [7], а также активность супероксиддисмутазы (СОД) [8] и каталазы [9]. Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли концентрацию следующих компонентов системы продукции оксида азота [4]:

(1) eNOS с использованием набора Cloud-Clone Corp. (SEA868Ra ELISA Kit for Nitric Oxide Synthase 3, Endothelial, NOS3). Минимальная определяемая концентрация eNOS составляла 0,65 нг/мл. Оптическую плотность в исследуемой среде определяли при длине волны 450 ± 10 нм;

(2) iNOS с использованием набора Cloud-Clone Corp. (E-EL-R0520 ELISA Kit for Nitric Oxide Synthase 2, Inducible, NOS2). Минимальная определяемая концентрация iNOS составляла 0,62 нг/мл. Оптическую плотность в исследуемой среде определяли при длине волны 450 ± 10 нм;

(3) цГМФ с использованием набора Elabscience (Cyclic GMP, Catalog № E-EL-0083). Оптическую плотность в исследуемой среде определяли при длине волны 450 ± 10 нм.

(4) АДМА с использованием набора Bioassay Technology Laboratory (EA0008Ra ELISA Kit for Rat Asymmetrical Dimethylarginine). Минимальная определяемая концентрация АДМА составляла 0,99 нг/мл. Оптическую плотность в исследуемой среде определяли при длине волны 450 ± 10 нм.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы «Statistica 10.0». Характеристики частотных распределений представляли в виде Me (15%; 85%). Цифровые данные сравнивали с использованием U-критерия Манна-Уитни для независимых групп. Различия цифровых показателей считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Рыбий жир, вводимый крысам контроль-

ной группы, не вызывал статистически значимых изменений содержания eNOS, iNOS, цГМФ в сыворотке крови у потомства обоих полов (табл. 1). Содержание $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в сыворотке крови самок (но не самцов), чьи матери получали рыбий жир во время нормально развивающейся беременности, повышалось на 23,3%, а концентрация АДМА снижалась на 30,9%, по сравнению с таковыми у потомства-самок группы «Контроль», не получавших рыбий жир. У потомства-самцов крыс группы «Контроль+рыбий жир» уровень АДМА статистически значимо не отличался от такового у самцов группы «Контроль». Введение рыбьего жира контрольным беременным самкам приводило к тому, что концентрация и ДК, и МДА у потомства обоих полов статистически значимо снижалась: на 39,4% и 63,3% у самцов, и на 50% и 43,9% у самок, соответственно. Рыбий жир, вводимый крысам группы «Контроль беременные», по-разному влиял на активность СОД и каталазы у потомства: у самцов активность СОД повышалась на 46,5% без статистически значимых изменений активности каталазы, а у самок – повышалась активность каталазы на 24,7% при не изменяющейся активности СОД. Рыбий жир, вводимый контрольным беременным крысам, не вызывал статистически значимых изменений ЧСС, САД, ДАД, СрАД у потомства обоих полов.

В сыворотке крови самцов, матери которых во время беременности подвергались воздействию стресса, выявлено снижение содержания eNOS на 12,9%; повышение концентрации iNOS на 49,9%; повышение содержания АДМА на 63,1% (сравнение с показателями, выявленными у потомства-самцов крыс контрольной группы). Кроме этого, у потомства-самцов группы «Стресс» обнаружено снижение концентрации цГМФ на 31,9% и уменьшение содержания $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ на 33,3%, по сравнению с таковыми в сыворотке крови контрольного потомства-самцов (табл. 1). Концентрация ДК в сыворотке крови пренатально стрессированных самцов была повышена на 21,1%, а содержание МДА увеличилось в 1,5 раза, по сравнению с таковыми в сыворотке крови потомства-самцов группы «Контроль» [10]. Активность СОД и каталазы у пренатально стрессированных самцов оказалась сниженной на 13,8% и 49,6% соответственно, по сравнению с таковыми у контрольных самцов. Воздействие стрессоров в пренатальном периоде не влияло на показатели ЧСС, но способствовало статистически значимому повышению у самцов

САД до 126,00 (123,00; 130,00) мм рт. ст. против 112, 00 (90,00; 128,00) мм рт. ст., ДАД до 99,50 (85,00; 115,00) мм рт. ст. против 82,00 (77,00; 97,00) мм рт. ст. и СрАД до 108,00 (94,00; 123,00) мм рт. ст. против 92,00 (81,00; 107,00) мм рт. ст., по сравнению с таковыми у контрольных самцов.

У пренатально стрессированных самок наблюдалась тенденция к снижению содержания eNOS ($p=0,066$) и снижение содержания $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ на 30,3%, а также было выявлено повышение концентрации iNOS на 30,6% без статистически значимых изменений в содержании АДМА и цГМФ, по сравнению с таковыми у потомства-самок группы «Контроль» (табл. 1). Содержание ДК в сыворотке крови пренатально стрессированных самок статистически значимо не отличалось от такового у потомства-самок группы «Контроль», однако концентрация МДА увеличилась в 2,3 раза, по сравнению с таковой в сыворотке крови потомства-самок контрольных крыс [10]. Активность СОД и каталазы у потомства самок группы «Стресс» снижалась на 46,4% и 38,5%, соответственно, по сравнению с активностью этих ферментов у потомства-самок группы «Контроль». Пренатальный стресс не влиял на ЧСС у самок, но при этом приводил к статистически значимому повышению у них уровня САД до 120,50 (114,00; 125,00) мм рт. ст. против 108,00 (103,00; 113,00) мм рт. ст., ДАД до 101,00 (87,00; 116,00) мм рт. ст. против 86,00 (82,00; 97,00) мм рт. ст. и СрАД до 108,50 (97,00; 117,00) мм рт. ст. против 93,00 (91,00; 102,00) мм рт. ст., по сравнению с потомством контрольных самок.

В сыворотке крови у потомства-самцов группы «Стресс+рыбий жир» выявлены: тенденция ($p=0,081$) к повышению содержания eNOS; снижение концентрации iNOS на 21,8%; снижение содержания АДМА на 37,4%; повышение концентрации цГМФ на 48,3% и почти двукратное увеличение содержания $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$, по сравнению с таковыми у самцов, матери которых во время беременности подвергались стрессу, но не получали рыбий жир (табл. 1). Также у потомства-самцов группы «Стресс+рыбий жир» концентрация ДК снижалась на 61,2%, а МДА – на 75,9%, по сравнению с таковой у потомства-самцов группы «Стресс». Рыбий жир, вводимый беременным крысам на фоне стресса, способствовал повышению активности СОД и каталазы в крови потомства-самцов на 62,6% и 31,3% соответственно, по сравнению с таковыми у потомства-самцов группы «Стресс». Значения

Таблица 1 – Концентрация/активность показателей, характеризующих функционирование системы синтеза и действия оксида азота в сыворотке крови потомства

Концентрация	Группы животных							
	Потомство группы «Контроль»				Потомство группы «Стресс»			
	без рыбьего жира		с рыбьим жиром		без рыбьего жира		с рыбьим жиром	
	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
eNOS, нг/мл	1,40 (1,23; 3,17)	2,94 ^a (2,26; 3,26)	1,27 (1,19; 1,44)	2,79 ^a (2,02; 3,43)	1,22* (1,18; 1,36)	2,44 ^a (2,07; 3,12)	1,35 (1,23; 1,64)	2,78 ^a (2,37; 3,27)
iNOS, нг/мл	10,02 (8,08; 10,78)	11,19 (9,78; 13,95)	9,42 (7,97; 11,63)	11,06 (9,65; 12,07)	15,02* (12,43; 15,89)	14,62* (12,89; 15,39)	11,75* [#] (9,97; 12,72)	10,85 [#] (9,19; 13,89)
цГМФ, пмоль/л	4,23 (3,00; 4,72)	3,83 (3,10; 4,50)	3,34 (2,54; 4,20)	3,19 (2,86; 3,66)	2,88* (2,01; 3,22)	2,76 (2,22; 4,64)	4,27 [#] (2,58; 4,99)	3,68 (3,14; 5,13)
ADMA, нг/мл	243,27 (222,34; 347,57)	269,43 (240,65; 315,64)	258,09 (238,04; 272,92)	186,16* (148,06; 262,45)	396,80* [#] (306,05; 440,12)	260,71 (217,11; 302,56)	248,50 [#] (199,67; 258,09)	417,48 ^к (221,47; 483,45)
NO ₃ ⁻ /NO ₂ ⁻ , мкмоль/л	49,32 (41,10; 60,28)	51,10 (41,10; 63,02)	49,32 (41,10; 65,76)	63,02* (52,06; 66,58)	32,88* (27,40; 46,58)	35,62* (26,30; 52,06)	63,02 ^{#к} (49,32; 84,94)	65,76 [#] (52,06; 87,68)
ДК, мкмоль/г липиды	4,92 (4,33; 6,18)	5,60 (4,79; 6,79)	2,98* (2,37; 3,84)	2,80* (1,79; 3,93)	5,96* (5,04; 6,91)	5,49 (4,66; 6,98)	2,31 [#] (1,56; 3,19)	2,14 [#] (1,47; 2,58)
МДА, ммоль/г белка	8,33 (6,89; 9,74)	8,29 (6,42; 12,04)	3,06* (2,39; 5,09)	4,65* (2,71; 6,32)	12,31* (9,87;20,22)	18,94* (12,10; 25,12)	2,97 [#] (2,17;3,49)	3,83 [#] (2,26; 6,25)
СОД, U/л	263,23 (205,20; 298,78)	394,11 ^a (321,27; 447,27)	385,61* (306,18; 420,22)	364,83 (321,27; 429,13)	226,88* (187,53; 263,23)	211,32* (181,82; 230,06)	368,92* [#] (270,15; 438,15)	321,27* [#] (263,23; 394,11)
Каталаза, мкмоль, сек ⁻¹ ×л ⁻¹	3,61 (3,05; 4,19)	3,77 (2,58; 4,56)	3,58 (3,12; 4,52)	4,70* (3,82; 5,35)	1,82* (1,26; 2,12)	2,32* (1,69; 3,07)	2,39* [#] (1,75; 3,77)	2,75* ^к (1,82; 3,63)

Примечания: цифровые данные представлены в виде медианы, 15-го и 85-го перцентилей; *p<0,05 – сравнение с потомством группы «Контроль» соответствующего пола; # p<0,05 – сравнение с потомством группы «Стресс» соответствующего пола; ^a p<0,05 – сравнение с потомством-самцами соответствующей группы; ^к p<0,05 – сравнение с потомством группы «Контроль+рыбий жир» соответствующего пола.

ЧСС, САД, ДАД, СрАД у потомства-самцов, чьи матери получали рыбий жир во время беременности на фоне стресса, статистически значимо не отличались от таковых у потомства-самцов контрольных крыс.

В сыворотке крови у потомства-самок группы «Стресс+рыбий жир» статистически значимых изменений концентрации eNOS, АДМА, цГМФ выявлено не было; содержание iNOS снижалось на 25,8%, а концентрация $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ повышалась на 84,6%, по сравнению с содержанием таковых в сыворотке крови потомства-самок группы «Стресс». У потомства-самок, чьи матери во время беременности получали рыбий жир при действии на них стрессоров, значения ДК оказались сниженными в 2,6 раза, а уровень МДА уменьшился в 4,9 раза, по сравнению со значениями ДК и МДА в сыворотке крови потомства-самок группы «Стресс». Рыбий жир, вводимый беременным крысам на фоне стресса, способствовал повышению активности СОД на 52% и не влиял на активность каталазы у потомства-самок. Под влиянием рыбьего жира, который получали беременные крысы на фоне стресса, предотвращалось повышение СрАД, ДАД у их потомства-самок; значения ЧСС и САД у таких самок статистически значимо не отличались от таковых у потомства-самок контрольных крыс.

Обсуждение

Внутриутробное «программирование» (programming in utero) артериальной гипертензии может инициироваться действием неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды на организм матери во время беременности [11], что также было выявлено в нашем исследовании. Поэтому вполне объяснимо, что в настоящее время все больший интерес вызывает поиск способов «репрограммирования» (reprogramming strategy) артериальной гипертензии, что, в том числе, предполагает использование нутрицевтиков для предотвращения развития данной формы патологии. Известно, что эпигенетическая модификация генов является одним из главных механизмов пренатального программирования заболеваний, поэтому применение нутрицевтиков, способных также эпигенетически изменять активность генов [12, 13], патогенетически обосновано.

Рыбий жир, вводимый крысам на фоне нормально развивающейся беременности, по-разному влиял на отдельные компоненты систе-

мы синтеза оксида азота у потомства. С одной стороны, введение рыбьего жира крысам группы «Контроль беременные» не приводило к статистически значимому изменению содержания eNOS, iNOS, цГМФ в сыворотке крови потомства обоих полов. С другой стороны, содержание $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в сыворотке крови самок, но не самцов, чьи матери получали рыбий жир во время нормально развивающейся беременности, повышалось, по сравнению с таковыми у потомства-самок группы «Контроль», что можно объяснить увеличением активности eNOS, обусловленной как снижением концентрации естественного ингибитора NO-синтазной реакции АДМА, так и уменьшением выраженности окислительного стресса. Последнее обстоятельство подтверждается тем, что в сыворотке крови потомства крыс группы «Контроль беременные+рыбий жир» повышалась активность антиоксидантных ферментов: СОД у самцов, каталазы – у самок. Таким образом, рыбий жир, вводимый контрольным беременным самкам, способствовал повышению антиоксидантного потенциала у потомства, что указывает на возможность регуляции редокс-зависимых процессов в клетках, и в прогностическом плане может иметь благоприятное воздействие, в том числе на сердечно-сосудистую систему таких организмов. Также у потомства крыс группы «Контроль беременные+рыбий жир» были выявлены половые особенности эффектов, вызванные введением рыбьего жира их матерям во время беременности, что может быть обусловлено способностью омега-3 полиненасыщенных жирных кислот по-разному влиять на активность генов у особей разного пола. Так, в исследовании Acevedo N. et al. было обнаружено, что употребление рыбы беременными вызывает ацетилирование гистона H4 гена CD14 в клетках плаценты, полученной при рождении девочек, но не мальчиков [13].

У пренатально стрессированных крыс имеются изменения как продукции NO, так и его действия. Следует отметить, что выявленные изменения в большей степени выражены у пренатально стрессированного потомства-самцов, но не самок. Так, у пренатально стрессированных самцов обнаружено: 1) снижение концентрации eNOS в сыворотке крови, что является важным индикатором эндотелиальной дисфункции [14]; 2) повышение концентрации iNOS, что косвенно отражает повышение содержания провоспалительных цитокинов в крови; 3) увеличение

концентрации АДМА, естественного ингибитора активности NO-синтазы, что может вносить значительный вклад в снижение продукции NO; 4) снижение концентрации цГМФ, реализующего вазодилаторный эффект NO в сосудистых гладкомышечных клетках; 5) снижение содержания $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$, которые могут быть альтернативным источником NO, например, при гипоксии [15]; 6) снижение концентрации СОД и каталазы (антиоксидантных ферментов) на фоне повышения содержания «ранних» и «поздних» продуктов перекисного окисления липидов (ДК и МДК, соответственно), что может указывать на развитие у таких организмов окислительного стресса, сопровождающегося образованием избыточного количества активных форм кислорода (АФК) на фоне снижения антиоксидантной защиты организма. Известно, что АФК, в свою очередь, способны снижать активность eNOS, а также инактивировать NO, тем самым усугубляя дефицит NO и уменьшая биодоступность оксида азота. В целом, выявленные изменения могут указывать на развитие эндотелиальной дисфункции у пренатально стрессированных 3-месячных самцов.

У пренатально стрессированных самок наблюдаются менее выраженные изменения: 1) обнаружена лишь тенденция к снижению eNOS; 2) выявлено повышение концентрации iNOS, без статистически значимых изменений содержания АДМА и цГМФ; 3) обнаружено менее выраженное изменение про- и антиоксидантного статуса крови, что проявляется повышением содержания только МДА (концентрация ДК статистически значимо не отличалась от таковой у контрольных самок), снижением активности СОД и каталазы. Таким образом, создается впечатление, что у пренатально стрессированных самок менее выражен окислительный стресс и дисфункция эндотелиоцитов, что отчасти может быть объяснимо протективным действием эстрогенов на систему образования и действия NO [16].

В целом, выявленные нарушения работы системы продукции NO у пренатально стрессированных крыс являются одним из факторов, предрасполагающих к повышению артериального давления у таких организмов, что и было нами обнаружено, вследствие увеличения общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС).

Введение рыбьего жира беременным крысам на фоне стресса предотвращало: 1) снижение продукции и нарушение действия NO, 2) развитие выраженного окислительного стрес-

са у потомства, 3) повышение артериального давления. Протективный эффект рыбьего жира может быть обусловлен действием входящих в его состав биологически активных веществ: ЭПК, ДГК, а также витамина D. Было выявлено, что ЭПК и ДГК могут стимулировать экспрессию и активацию eNOS (рис. 1), тем самым улучшая продукцию NO [17]. Кроме того, ЭПК и ДГК способны уменьшать продукцию АФК [18], а также стимулировать их инактивацию благодаря повышению активности СОД и каталазы [19], что, в свою очередь, уменьшает выраженность повреждения клеток, снижает интенсивность воспаления с уменьшением образования провоспалительных цитокинов, которые непосредственно сами, а также с высокими концентрациями АФК способны повышать экспрессию гена iNOS. Кстати, поскольку АФК также способны «разобщать» eNOS, что будет сопровождаться образованием супероксидного радикала; снижать биодоступность NO, превращая его в пероксинитрит – сильный окислитель, а также стимулировать образование АДМА, можно предположить, что рыбий жир способен устранять эти эффекты, вызванные АФК. Также изучена способность преимущественно ДГК снижать уровень АДМА как посредством предотвращения активации NF- κ B (ключевого элемента воспаления), так и за счет активации PPAR- α и PPAR- γ (рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором), что в итоге сопровождается уменьшением выработки провоспалительных цитокинов, активацией диметиларгининдиметиламиногидролазы (фермента, который разрушает АДМА и является чрезвычайно чувствительным к окислительному стрессу) [20]. Кроме этого, было выявлено, что ЭПК и ДГК могут повышать концентрацию цГМФ несколькими способами: во-первых, стимулируя гуанилатциклазу, тем самым увеличивая синтез цГМФ и, во-вторых, снижая активность фосфодиэстеразы, которая разрушает цГМФ [21] (рис. 1). Предотвращение повышения ДК и МДА в сыворотке крови крыс, матери которых получали рыбий жир во время беременности, развивающейся на фоне действия стрессоров, связано со способностью ЭПК и ДГК эффективно подавлять воспаление, предупреждать развитие окислительного стресса и интенсификацию процессов перекисного окисления липидов [22].

Нельзя исключить и положительного влияния витамина D на функционирование системы продукции оксида азота у пренатально стресси-

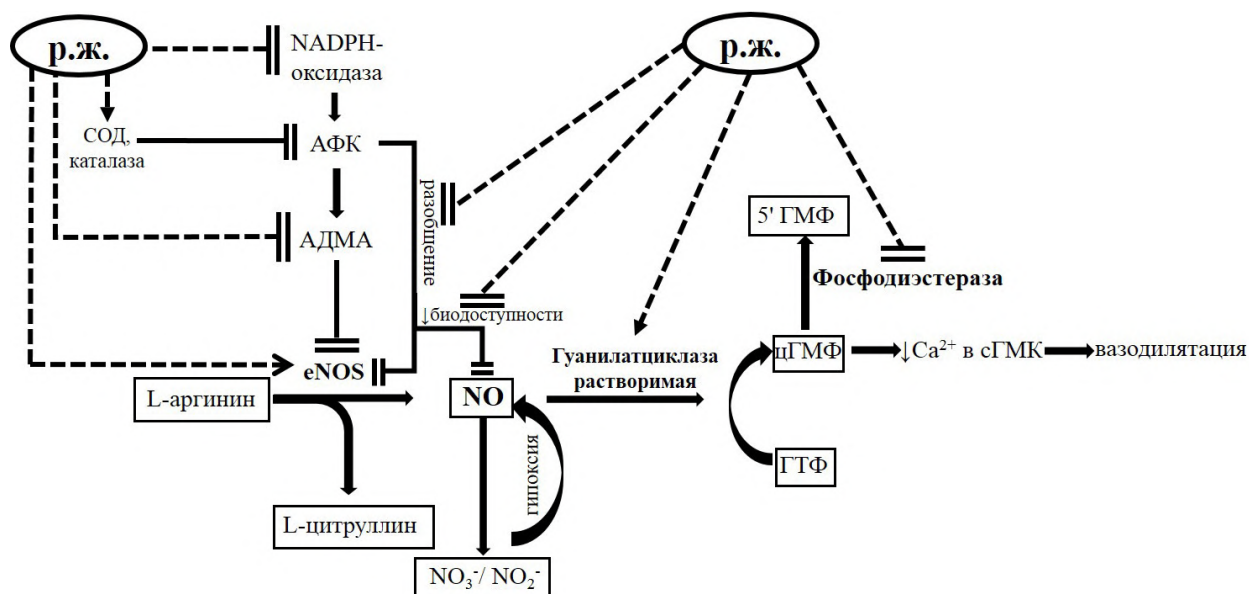


Рисунок 1 – Предполагаемые механизмы воздействия рыбьего жира на образование оксида азота eNOS и действие оксида азота у пренатально стрессированных крыс:

р.ж. – рыбий жир; —|— – ингибирование; —|—|— – ингибирование (или уменьшение образования) под действием рыбьего жира; —|—|—|— – активация (или увеличение образования) под действием рыбьего жира; \square – субстрат или продукты реакции; \downarrow – причинно-следственная связь; АФК – активные формы кислорода; АДМА – асимметричный диметиларгинин; ГТФ – гуанозинтрифосфат; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат; сГМК – сосудистые гладкомышечные клетки; СОД – супероксиддисмутатаза; eNOS – эндотелиальная NO-синтаза; NO – оксид азота; $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ – нитраты/нитриты.

рованных крыс, несмотря на достаточно малое содержание данного витамина в той дозе рыбьего жира, которую мы использовали (согласно стандарту на 100 г рыбьего жира приходится 0,00025 г витамина D; соответственно, доза вводимого нами витамина D составила 0,000000175 г) [23]. В исследовании на мышах обнаружено, что дефицит витамина D во время беременности приводит к повышению артериального давления у 6-месячного потомства в первом и втором поколениях [24]. Одним из возможных механизмов предотвращения повышения АД под действием витамина D может быть вызванное им гипометилирование участка гена паннексин 1 (Panx-1), что сопровождается увеличением транскрипции Panx-1 – активируемого ацетилхолином АТФ-проницаемого гексамерного канала цитоплазматической мембраны эндотелиоцитов, который вызывает гиперполяризацию этих клеток и усиление образования NO с последующим снижением сосудистого тонуса [12]. Помимо этого, витамин D вносит существенный вклад в снижение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [25] и уменьшение выработки мощно-

го вазоконстриктора эндотелина-1 [26]. Выявлена способность витамина D подавлять воспаление [27], что может предотвращать избыточную продукцию АФК, тем самым способствуя повышению биодоступности NO и снижению содержания АДМА и iNOS, а также предупреждать ремоделирование сосудистой стенки.

Предотвращение повышения САД, ДАД и СрАД у потомства, матери которых получали рыбий жир во время беременности, развивавшейся на фоне воздействия стрессоров, может быть опосредовано влиянием рыбьего жира преимущественно на ОПСС, которое, наряду с минутным объемом кровообращения, определяет величину артериального давления. Предупреждение повышения ОПСС под действием рыбьего жира можно объяснить следующими механизмами. Во-первых, тенденция к повышению концентрации eNOS и снижение содержания АДМА в сыворотке крови самцов группы «Стресс+рыбий жир» свидетельствуют о возможном возрастании продукции NO, обладающего вазодилаторными свойствами. Во-вторых, под действием рыбьего жира снижается продукция АФК, что, в свою

очередь, может повышать биодоступность NO. В-третьих, компоненты рыбьего жира способны уменьшать содержание вазоконстрикторов, например, эндотелина-1 и ангиотензина II [25, 26]. В-четвертых, рыбий жир, вводимый в организм во время беременности, способен влиять на васкулогенез плода. Было обнаружено, что введение ДГК беременным крысам с индуцированной артериальной гипертензией способствовало повышению содержания плацентарного сосудисто-эндотелиального фактора роста (необходимого элемента для нормального развития плаценты, пролиферации трофобласта и развития эмбриональной сосудистой сети) [28]. Увеличение плотности сосудов микроциркуляторного русла может предупреждать повышение артериального давления в последующем у таких организмов.

Заключение

Полученные в ходе экспериментального исследования результаты свидетельствуют о том, что:

1. Введение рыбьего жира беременным крысам на фоне воздействия стрессоров предотвращает нарушение образования и действия NO у их потомства, а также предупреждает повышение у них артериального давления.

2. Изменение функционирования системы продукции оксида азота под влиянием рыбьего жира у потомства имеет половые особенности.

Источники финансирования: средства, выделенные по ГПНИ Республики Беларусь «Оценить отдаленные последствия пренатального стресса на тонус коронарных сосудов и обоснование способов предупреждения выявленных нарушений»; бюджетные средства учреждения образования «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет».

Sources of financing: funds allocated for GPNI of the Republic of Belarus «To assess long-term consequences of the prenatal stress for coronary vascular tone and justification of methods to prevent the revealed disorders»; budgetary funds of the Educational Institution «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University».

Литература

- Gantner, B. N. Nitric oxide in cellular adaptation and disease / B. N. Gantner, K. M. LaFond, M. G. Bonini // Redox. Biol. – 2020 Jul. – Vol. 34. – 101550.
- VEGF and bFGF induction by nitric oxide is associated with hyperbaric oxygen-induced angiogenesis and muscle regeneration / N. Yamamoto [et al.] // Sci. Rep. – 2020. – Vol. 10, N 1. – 2744.
- New therapeutic implications of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) function/dysfunction in cardiovascular disease / A. Daiber [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Vol. 20, N 1. – P. 187.
- Павлюкевич, А. Н. Система образования оксида азота у крыс, перенесших пренатальный стресс / А. Н. Павлюкевич, Л. Е. Беляева // Вестн. ВГМУ. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 35–43.
- Maternal fish oil supplementation benefits programmed offspring from rat dams fed low-protein diet / B. M. Gregorio [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 199. – P. 82.
- Mir, S. A. An improved zinc reduction method for direct determination of nitrate in presence of nitrite / S. A. Mir // As. J. Chem. – 2007. – Vol. 19, N 7. – P. 5703–5710.
- Биохимия мембран : метод. пособие к лаборатор. занятиям для студентов биол. фак. специальности 1-31 01 01 Биология / авт.-сост. Н. М. Орел. – Минск : БГУ, 2010. – 28 с.
- Костюк, В. А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. В. Ковалева // Вопр. мед. химии. – 1990. – Т. 36, № 2. – С. 88–91.
- Методы биохимических исследований, основанные на применении специализированного оборудования : метод. рекомендации для выполнения лаборатор. работ / Е. О. Данченко [и др.]. – Витебск : ВГУ им. П. М. Машерова, 2018. – 51 с.
- Павлюкевич, А. Н. Интенсификация процессов перекисного окисления липидов и системное воспаление низкой интенсивности как следствие действия стрессоров в пренатальном периоде / А. Н. Павлюкевич, Л. Е. Беляева // Актуальные вопросы физиологии [Электронный ресурс] : сб. материалов науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 60-летию каф. норм. физиологии ГрГМУ, 23 мая 2019 г. / отв. ред. В. В. Зенчук. – Гродно : ГрГМУ, 2019. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).
- Morton, J. S. In utero origins of hypertension: mechanisms and targets for therapy / J. S. Morton, C.-L. Cooke, S. T. Davidge // Physiol. Rev. – 2016 Apr. – Vol. 96, N 2. – P. 549–603.
- Parental vitamin D deficiency during pregnancy is associated with increased blood pressure in offspring via Panx1 hypermethylation / L. M. G. Meems [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2016 Dec. – Vol. 311, N 6. – P. H1459–H1469.
- Histone acetylation of immune regulatory genes in human placenta in association with maternal intake of olive oil and fish consumption / N. Acevedo [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2019 Mar. – Vol. 20, N 5. – P. 1060.
- Atochin, D. N. Endothelial nitric oxide synthase transgenic models of endothelial dysfunction / D. N. Atochin, P. L. Huang // Pflugers Arch. – 2010 Nov. – Vol. 460, N 6. – P. 965–974.
- Nitrite reduction to nitric oxide by deoxyhemoglobin vasodilates the human circulation / K. Cosby [et al.] // Nat. Med. – 2003 Dec. – Vol. 9, N 12. – P. 1498–1505.

16. Stanhewicz, A. E. Sex differences in endothelial function important to vascular health and overall cardiovascular disease risk across the lifespan / A. E. Stanhewicz, M. M. Wenner, N. S. Stachenfeld // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2018 Dec. – Vol. 315, N 6. – P. H1569–H1588.
17. Effects of dietary docosahexaenoic acid (DHA) on eNOS in human coronary artery endothelial cells / C. L. Stebbins [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2008 Dec. – Vol. 13, N 4. – P. 261–268.
18. Intake of omega-3 formulation EPA:DHA 6:1 by old rats for 2 weeks improved endothelium-dependent relaxations and normalized the expression level of ACE/AT1R/NADPH oxidase and the formation of ROS in the mesenteric artery / M. A. Farooq [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* – 2020 Mar. – Vol. 173. – P. 113749.
19. Omega-3 LCPUFA supplement: a nutritional strategy to prevent maternal and neonatal oxidative stress / N. Kajarabille [et al.] // *Matern. Child Nutr.* – 2017 Apr. – Vol. 13, N 2. – e12300.
20. Effects of DHA-enriched fish oil on monocyte/macrophage activation marker sCD163, asymmetric dimethyl arginine, and insulin resistance in type 2 diabetic patients / O. Toupchian [et al.] // *J. Clin. Lipidol.* – 2016 Jul-Aug. – Vol. 10, N 4. – P. 798–807.
21. Specific Effects of n-3 fatty acids and 8-bromo-cgmp on the cyclic nucleotide phosphodiesterase activity in neonatal rat cardiac myocytes / M. Picq [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1996 Oct. – Vol. 28, N 10. – P. 2151–2161.
22. Maternal dietary docosahexaenoic acid alters lipid peroxidation products and (n-3)/(n-6) fatty acid balance in offspring mice / B. Yang [et al.] // *Metabolites.* – 2019 Mar. – Vol. 9, N 3. – P. 40.
23. USDA National Nutrient Database for Standard Reference [Electronic resource] / U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. – 2021. – Mode of access: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods/show/04589>. – Date of access: 04.09.2021.
24. Maternal vitamin D deficiency delays glomerular maturity in F1 and F2 offspring / F. A. M. Nascimento [et al.] // *PloS One.* – 2012. – Vol. 7, N 8. – e41740.
25. Vitamin D insufficiency is associated with impaired vascular endothelial and smooth muscle function and hypertension in young rats / M. Tare [et al.] // *J. Physiol.* – 2011 Oct. – Vol. 589, pt. 19. – P. 4777–4786.
26. El-Mansi, A. A. Calcitriol and punica granatum extract concomitantly attenuate cardiomyopathy of diabetic mother rats and their neonates via activation of Raf/MEK/ERK signalling and mitigation of apoptotic pathways / A. A. El-Mansi, M. A. Al-Kahtani // *Folia Biol. (Praha).* – 2019. – Vol. 65, N 2. – P. 70–87.
27. Vitamin D and the regulation of placental inflammation / N. Q. Liu [et al.] // *J. Immunol.* – 2011 May. – Vol. 186, N 10. – P. 5968–5974.
28. Kemse, N. G. Supplementation of maternal omega-3 fatty acids to pregnancy induced hypertension Wistar rats improves IL10 and VEGF levels / N. G. Kemse, A. A. Kale, S. R. Joshi // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* – 2016 Jan. – Vol. 104. – P. 25–32.

Поступила 10.05.2021 г.

Принята в печать 17.08.2021 г.

References

1. Gantner BN, Bonini MG. Nitric oxide in cellular adaptation and disease. *Redox Biol.* 2020 Jul;34:101550. doi: 10.1016/j.redox.2020.101550
2. Yamamoto N, Oyaizu T, Enomoto M, Horie M, Yuasa M, Okawa A, et al. VEGF and bFGF induction by nitric oxide is associated with hyperbaric oxygen-induced angiogenesis and muscle regeneration. *Sci Rep.* 2020;10(1):2744. doi: 10.1038/s41598-020-59615-x
3. Daiber A, Xia N, Steven S, Oelze M, Hanf A, Kröller-Schön S, Münzel T, et al. New therapeutic implications of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) function/dysfunction in cardiovascular disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(1):187. doi: 10.3390/ijms20010187
4. Pavliukevich AN, Beliaeva LE. Nitric oxide formation system in rats undergoing prenatal stress. *Vestn VGMU.* 2020;19(2):35-43. (In Russ.)
5. Gregório BM, Souza-Mello V, Mandarim-de-Lacerda CA, Águila MB. Maternal fish oil supplementation benefits programmed offspring from rat dams fed low-protein diet. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:82.
6. Mir SA. An improved zinc reduction method for direct determination of nitrate in presence of nitrite. *As J Chem.* 2007;19(7):5703-10.
7. Orel NM, avt-sost. Biochemistry of membranes: metod posobie k laborator zanjatijam dlja studentov biol fak special'nosti 1-31 01 01 Biologija. Minsk, RB: BGU; 2010. 28 p. (In Russ.)
8. Kostjuk VA, Potapovich AI, Kovaleva ZhV. Simple and sensitive method for determining superoxide dismutase activity based on quercetin oxidation reaction. *Vopr Med Himii.* 1990;36(2):88-91. (In Russ.)
9. Danchenko EO, Chirkin AA, Balaeva-Tikhomirova OM, Tolkacheva TA. Biochemical research methods based on specialized equipment: metod rekomendacii dlja vypolnenija laborator rabot. Vitebsk, RB: VGU im PM Masherova; 2018. 51 p. (In Russ.)
10. Pavliukevich AN, Beliaeva LE. Intensification of lipid peroxidation processes and systemic inflammation of low intensity as a consequence of prenatal stressors. V: Zenchuk VV, otv red. Aktual'nye voprosy fiziologii [Jelektronnyj resurs]: sb materialov nauch-prakt konf s mezhdunar uchastiem, posvjashh 60-letiju kaf norm fiziologii GrGMU, 23 maja 2019 g. Grodno, RB: GrGMU; 2019. 1 jelektron opt disk (CD-ROM). (In Russ.)
11. Morton JS, Cooke C-L, Davidge ST. In utero origins of hypertension: mechanisms and targets for therapy. *Physiol Rev.* 2016 Apr;96(2):549-603. doi: 10.1152/physrev.00015.2015
12. Meems LMG, Mahmud H, Buikema H, Tost J, Michel S, Takens J, et al. Parental vitamin D deficiency during pregnancy is associated with increased blood pressure in offspring via Panx1 hypermethylation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016 Dec;311(6):H1459-H1469. doi: 10.1152/ajpheart.00141.2016

13. Acevedo N, Frumento P, Harb H, Alhamwe BA, Johansson C, Eick L, et al. Histone acetylation of immune regulatory genes in human placenta in association with maternal intake of olive oil and fish consumption. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar;20(5):1060. doi: 10.3390/ijms20051060
14. Atochin DN, Huang PL. Endothelial nitric oxide synthase transgenic models of endothelial dysfunction. *Pflugers Arch*. 2010 Nov;460(6):965-74. doi: 10.1007/s00424-010-0867-4
15. Cosby K, Partovi KS, Crawford JH, Patel RP, Reiter CD, Martyr S, et al. Nitrite reduction to nitric oxide by deoxyhemoglobin vasodilates the human circulation. *Nat Med*. 2003 Dec;9(12):1498-505. doi: 10.1038/nm954
16. Stanhewicz AE, Wenner MM, Stachenfeld NS. Sex differences in endothelial function important to vascular health and overall cardiovascular disease risk across the lifespan. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018 Dec;315(6):H1569-H1588. doi: 10.1152/ajpheart.00396.2018
17. Stebbins CL, Stice JP, Hart CM, Mbai FN, Knowlton AA. Effects of dietary docosahexaenoic acid (DHA) on eNOS in human coronary artery endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2008 Dec;13(4):261-8. doi: 10.1177/1074248408322470
18. Farooq MA, Gaertner S, Amoura L, Niazi ZR, Park S-H, Qureshi AW, et al. Intake of omega-3 formulation EPA:DHA 6:1 by old rats for 2 weeks improved endothelium-dependent relaxations and normalized the expression level of ACE/AT1R/NADPH oxidase and the formation of ROS in the mesenteric artery. *Biochem Pharmacol*. 2020 Mar;173:113749. doi: 10.1016/j.bcp.2019.113749 Epub 2019 Dec 10.
19. Kajarabille N, Hurtado J, Peña-Quintana L, Peña M, Ruiz J, Diaz-Castro J, et al. Omega-3 LCPUFA supplement: a nutritional strategy to prevent maternal and neonatal oxidative stress. *Matern Child Nutr*. 2017 Apr;13(2):e12300. doi: 10.1111/mcn.12300
20. Toupchian O, Sotoudeh G, Mansoori A, Nasli-Esfahani E, Djalali M, Keshavarz SA, et al. Effects of DHA-enriched fish oil on monocyte/macrophage activation marker sCD163, asymmetric dimethyl arginine, and insulin resistance in type 2 diabetic patients. *J Clin Lipidol*. 2016 Jul-Aug;10(4):798-807. doi: 10.1016/j.jacl.2016.02.013
21. Picq M, Dubois M, Grynberg A, Lagarde M, Prigent AF. Specific Effects of n-3 fatty acids and 8-bromo-cgmp on the cyclic nucleotide phosphodiesterase activity in neonatal rat cardiac myocytes. *Mol Cell Cardiol*. 1996 Oct;28(10):2151-61. doi: 10.1006/jmcc.1996.0207
22. Yang B, Li R, Woo T, Browning JD, Song H, Gu Z, et al. Maternal dietary docosahexaenoic acid alters lipid peroxidation products and (n-3)/(n-6) fatty acid balance in offspring mice. *Metabolites*. 2019 Mar;9(3):40. doi: 10.3390/metabo9030040
23. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. USDA National Nutrient Database for Standard Reference. 2021. Available from: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods/show/04589>. [Accessed 09th September 2021].
24. Nascimento FAM, Ceciliano TC, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Maternal vitamin D deficiency delays glomerular maturity in F1 and F2 offspring. *PLoS One*. 2012;7(8):e41740. doi: 10.1371/journal.pone.0041740
25. Tare M, Emmett SJ, Coleman HA, Skordilis C, Eyles DW, Morley R, et al. Vitamin D insufficiency is associated with impaired vascular endothelial and smooth muscle function and hypertension in young rats. *J Physiol*. 2011 Oct;589(Pt 19):4777-86. doi: 10.1113/jphysiol.2011.214726
26. El-Mansi AA, Al-Kahtani MA. Calcitriol and punica granatum extract concomitantly attenuate cardiomyopathy of diabetic mother rats and their neonates via activation of Raf/MEK/ERK signalling and mitigation of apoptotic pathways. *Folia Biol (Praha)*. 2019;65(2):70-87.
27. Liu NQ, Kaplan AT, Lagishetty V, Ouyang YB, Ouyang Y, Simmons CF, et al. Vitamin D and the regulation of placental inflammation. *J Immunol*. 2011 May;186(10):5968-74. doi: 10.4049/jimmunol.1003332
28. Kemse NG, Kale AA, Joshi SR. Supplementation of maternal omega-3 fatty acids to pregnancy induced hypertension Wistar rats improves IL10 and VEGF levels. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2016 Jan;104:25-32. doi: 10.1016/j.plefa.2015.11.003

Submitted 10.05.2021

Accepted 17.08.2021

Сведения об авторах:

Павлюкевич А.Н. – м.м.н., старший преподаватель кафедры патологической физиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Pauliukevich A.N. – Master of Medical Sciences, senior lecturer of the Chair of Pathologic Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра патологической физиологии. E-mail: anna.fedchenko.89@mail.ru – Павлюкевич Анна Николаевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Pathologic Physiology. E-mail: anna.fedchenko.89@mail.ru – Anna N. Pauliukevich.